

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/34601 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 471/04,  
A61K 31/437, A61P 11/00 // (C07D 471/04, 235:00,  
221:00)

Strasse 169b, 64347 Griesheim (DE). WELGE, Thomas  
[DE/DE]; Im Kirschensand 5A, 64665 Alsbach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10525

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Oktober 2000 (25.10.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(30) Angaben zur Priorität:

199 53 414.4 6. November 1999 (06.11.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

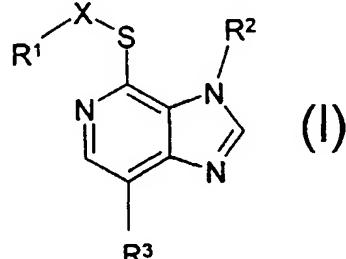
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): EGGENWEILER,  
Hans, Michael [DE/DE]; Heinrichstrasse 46, 64331 Weiterstadt (DE). ACKERMANN, Karl-August [DE/DE];  
Am Pfarrweiler 46, 64331 Weiterstadt (DE). JONAS,  
Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291 Darmstadt (DE).  
WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, 64297  
Darmstadt (DE). GASSEN, Michael [DE/DE]; Bessunger

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES USED AS PHOSPHODIESTERASE VII INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IMIDAZOPYRIDINDERIVATE ALS PHOSPHODIESTERASE VII-HEMMER

WO 01/34601 A2



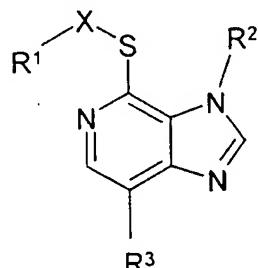
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R<sup>1</sup> means CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> means H or A; R<sup>3</sup> means Hal; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> each mean H or A<sup>1</sup>, independently of each other; Hal is F, Cl, Br or I, A means alkyl with 1-4 C atoms, A<sup>1</sup> means alkyl with 1-10 C atoms; and X means alkylene with 1-4 C atoms, an ethylene group also being replaceable by a double or triple bond, and their physiologically compatible salts and/or solvates, used as phosphodiesterase VII inhibitors. The invention also relates to their use for producing a medicament.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> H oder A; R<sup>3</sup> Hal; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A<sup>1</sup>; Hal, F, Cl, Br oder I; A Alkyl mit 1-4 C-Atomen, A<sup>1</sup> Alkyl mit 1-10 C-Atomen; X Alkylen mit 1-4 C-Atomen, wobei eine Ethylengruppe auch durch eine Doppel- oder Dreifachbindung ersetzt sein kann, bedeuten; sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate, als Phosphodiesterase VII-Hemmer und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

### Imidazopyridinderivate als Phosphodiesterase VII-Hemmer

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

I

worin

R<sup>1</sup> CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>2</sup> H oder A,

15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A<sup>1</sup>,

R<sup>3</sup> Hal,

Hal F, Cl, Br oder I,

A Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

20 A<sup>1</sup> Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

X Alkylen mit 1-4 C-Atomen, wobei eine Ethylengruppe auch durch eine Doppel- oder Dreifachbindung ersetzt sein kann,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

25

Andere Imidazopyridinderivate mit GABA-agonistischen Wirkungen sind beispielsweise aus der EP 82369 bekannt.

30 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

5 insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der "Ropipram insensitiven" cAMP Phosphodiesterase (PDE VII).

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B von M.A. Giembycz et al. in Br. J. Pharmacol. (1996), 118, 1945-1958 beschrieben sind.

10 Die Affinität der Verbindungen für cAMP-Phosphodiesterase (PDE VII) wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

15 Zur Durchführung der Bestimmungen wurden anstelle von T-Lymphozyten homogenisierte SK-N-SH Neuroblastomzellen verwendet, zur PDE III Inhibition wurde CI-930 eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen selektiven PDE III Inhibitor (J.A. Bristol et al., J. Med. Chem. 1984, 27(9), 20 1099-1101).

Alternativ wird SK-N-SH durch HUT-78 ersetzt und statt CI-930 wird mit Trequensin inhibiert (D. Ruppert et al., Life Sci. 31:2037, 1982).

25 Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Die antiasthmatische Wirkung kann z. B. analog der Methode von T. Ols- son, Acta allergologica 26, 438-447 (1971), bestimmt werden.

30 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18<sup>th</sup> Annual Meeting, 1996), können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung 35 von Osteoporose eingesetzt werden.

Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF $\alpha$  (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

Die antiinflammatorische Wirkung der Substanzen der Formel I und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden von N. Sommer et al., Nature Medicine 1, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol. 100, 126-132 (1995) bestimmt werden.

Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., J. Clin. Invest. 95, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., Med. Res. Rev. 17, 477ff. (1997)).

Die PDE VII-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet (für PDE IV-Hemmer vgl. D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. 28, 75ff. (1998)).

Sie können weiterhin für die Therapie von Sepsis und zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden, ferner zur Behandlung T-Zellen-abhängiger Krankheiten (L.Li et al., Science, 1999, 283, 848-851).

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden. Insbesondere können die Verbindungen der Formel I als

Arzneimittelwirkstoffe zur PDE VII Inhibierung in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen der  
5 Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose,  
10 Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

15 A bedeutet Alkyl mit 1-4 C-Atomen und hat 1, 2, 3 oder 4 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. In den Resten können auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein. A bedeutet daher auch z.B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.  
20 A<sup>1</sup> bedeutet Alkyl mit 1-10 C-Atomen und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl. In den Resten können auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein. A<sup>1</sup> bedeutet daher auch z.B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.  
25 X bedeutet Alkylen mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen, wobei eine Ethylengruppe auch durch eine Doppel- oder Dreifachbindung ersetzt sein kann. X bedeutet daher auch z.B. -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- oder -C≡C-.  
30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten  
35

Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.  
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden  
Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen  
und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I ange-  
gebene Bedeutung haben, worin jedoch

5	in Ia	R <sup>3</sup>	Cl bedeutet;
	in Ib	R <sup>3</sup>	Cl,
		X	Alkylen mit 1-4 C-Atomen bedeutet;
10	in Ic	R <sup>3</sup>	Cl,
		X	Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
		A <sup>1</sup>	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-  
stellung werden insbesondere analog hergestellt wie in der EP 82369 auf  
Seite 3, linke Spalte, Zeile 18 bis Seite 4, Spalte 6, Zeile 16 oder in Bei-  
spiel 1 beschrieben.

20 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-  
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,  
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,  
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), be-  
schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-  
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind.

25 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-  
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-  
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel  
30 wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-  
men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Sal-  
ze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor-  
35 wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-  
phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere

aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, 5 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Lauryl-schwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 10 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase VII-Hemmer. Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I 20 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, 25 Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

30 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für 35 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung,

vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enteralen (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

30 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die in den nachstehenden Beispielen aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als PDE VII-Hemmer sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple

35

Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

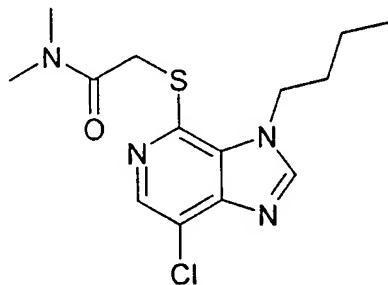
5

Beispiele:

2-(3-Butyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethylacetamid

10

15



20 2-(3-Butyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-acetamid,  
2-(3-Butyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-propionamid,  
2-(3-Butyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-butyramid,  
2-(3-Butyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-*N*-hexyl-acetamid,  
25 2-(3-Propyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-*N*-octyl-acetamid,  
4-(3-Butyl-7-chlor-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-but-2-ensäure-  
dimethylamid.

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

**Beispiel D: Salbe**

30 Man mischt 500 mg eines Phosphodiesterase VII-Hemmers der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat

35

wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10 **Beispiel G: Kapseln**

2 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle 20 enthält 10 mg Wirkstoff.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

Man löst 14 g Phosphodiesterase VII-Hemmer der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

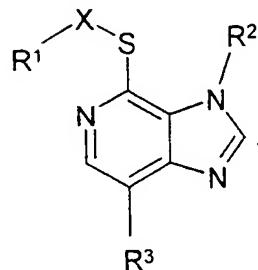
35

### Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15       $\text{R}^1 = \text{CONR}^4\text{R}^5$ ,

$\text{R}^2 = \text{H oder A}$ ,

$\text{R}^4, \text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander H oder  $\text{A}^1$ ,

$\text{R}^3 = \text{Hal}$ ,

$\text{Hal} = \text{F, Cl, Br oder I}$ ,

20       $\text{A} = \text{Alkyl mit 1-4 C-Atomen}$ ,

$\text{A}^1 = \text{Alkyl mit 1-10 C-Atomen}$ ,

    X = Alkylen mit 1-4 C-Atomen, wobei eine Ethylengruppe auch durch eine Doppel- oder Dreifachbindung ersetzt sein kann,

25      bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

2. Imidazopyridinderivate der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

30

3. Arzneimittel nach Anspruch 2 zur Inhibierung der Phosphodiesterase VII.

35

4. Arzneimittel nach Anspruch 3 zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,

Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten,  
Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple  
Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis,  
Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumor-  
wachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, At-  
herosklerose und AIDS.

5. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arznei-  
mittel gemäß einem der Ansprüche 3 oder 4 sowie gegebenenfalls  
Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.  
  
10. 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1  
und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur  
15. Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen  
Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis,  
Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten,  
Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple  
20. Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis,  
Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumor-  
wachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, At-  
herosklerose und AIDS.

25

30

35